

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59—44311

⑬ Int. Cl.<sup>3</sup>  
A 61 K 9/16

識別記号

庁内整理番号  
7057—4C

⑭ 公開 昭和59年(1984)3月12日

発明の数 2  
審査請求 未請求

(全 7 頁)

⑮ 徐放性顆粒およびその製造法

⑯ 特 願 昭57—156073

⑰ 出 願 昭57(1982)9月7日

⑱ 発 明 者 岩尾順一  
宝塚市野上4丁目7—27

⑲ 発 明 者 磯正

堺市丈六197—7

⑳ 発 明 者 植村攻

吹田市藤白台2丁目17の2

㉑ 出 願 人 参天製薬株式会社  
大阪市東淀川区下新庄3丁目9  
番19号

㉒ 代 理 人 弁理士 滝川敏雄

明 細 書

1. 発明の名称

徐放性顆粒およびその製造法

2. 特許請求の範囲

(1) 医薬品を持続的に放出する顆粒剤において、  
皮膜剤で皮覆された顆粒内部に、顆粒重量の  
2～80%の浸透圧調節剤を含有することを  
特徴とする徐放性顆粒剤。

(2) 浸透圧調節剤が有機酸類およびその塩類、  
無機塩類または糖類である特許請求の範囲第  
1項記載の徐放性顆粒剤。

(3) 医薬品が消化管内の消化酵素または分泌液  
により不活性化されやすい医薬品である特許  
請求の範囲第1項記載の徐放性顆粒剤。

(4) 皮膜剤が腸溶性物質、腸液もしくは胃液不  
溶性物質、腸溶性物質と腸液もしくは胃液不  
溶性物質の混合物、胃溶性物質と腸溶性物質  
との混合物または胃溶性物質と腸液もしくは  
胃液不溶性物質の混合物のいずれかである特  
許請求の範囲第1項記載の徐放性顆粒剤。

(5) 浸透圧調節剤を主体とする球型核に、主薬  
である医薬品、賦形剤および必要に応じて添  
加される浸透圧調節剤を含有するコーティン  
グ剤でコーティングして得られる素顆粒を、  
皮膜剤で被覆することを特徴とする徐放性顆  
粒剤の製法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は医薬品を持続的に放出する顆粒剤に  
関する。

本発明の目的は医薬品が胃から腸管にわたり  
徐々に放出されることによつて医薬品の有効血  
中濃度を長時間維持すること、および胆汁成分  
や腸液などにより分解または不活性化される恐  
れのある医薬品を浸透圧調節剤を加えることに  
より安定化させることにある。

医薬品の徐放化に関する報告は数多くなされ  
ているが、それらの報告は製剤の崩壊、溶解速  
度の遅または製剤中の拡散速度の差を利用した  
ものであり、生理的条件(消化管内のpH等)  
に徐放効果が大きく影響をうけ、又製剤のロッ

ト間によつても徐放効果が異なりやすい等の欠点があつた。本発明者らは鋭意研究の結果、顆粒剤内部に少量で高い浸透圧を与える物質を添加し、外壁に腸溶性物質、腸液もしくは胃液不溶性物質（以下不溶性物質と略す）、もしくはそれらの物質と腸溶性物質、胃溶性物質または溶解pHの異なる2種以上の被覆剤の混合物で被覆する事によりこれらの欠点を解決した。

次に本発明の顆粒剤の効果について説明する。本顆粒剤を経口投与すると、まず低pH領域の胃内では顆粒の皮膜を通つて顆粒内に浸した水が顆粒中の浸透圧調節剤を溶解する事により顆粒内の浸透圧が上昇し、その浸透圧ポンプ的作用の結果、顆粒から医薬品を徐々に溶出させる。次に顆粒が腸管へ移行したとき、皮膜が徐々に溶解して医薬品を放出するか、又は皮膜の細孔を通つて医薬品が徐々に放出される。上記の徐放効果と同時に、胆汁成分、高いpHの腸液または腸管内酵素等で不活性化されやすい医薬品の顆粒剤の場合には、顆粒内部の低pH環境により医薬品を安定化

させる効果も有する。

本発明の徐放性顆粒剤の非常に大きな特徴としては、従来の徐放性製剤が異なる性質を有する顆粒の混合によつて始めて効果を発揮するのに対し、1種類の顆粒で上記の特徴すべき効果を示すことである。但し、特に必要のある場合には他の性質をもつた顆粒（例えば即効性顆粒）を併用する事もできる。

本発明の徐放性顆粒に含有させる浸透圧調節剤としては、少量で高い浸透圧を有し、顆粒内部に低pH環境を提供する物質が好ましく、その含有量は顆粒重量の2～80%、好ましくは30～70%である。上記の好ましい浸透圧調節剤としては、酒石酸、コハク酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、アスコルビン酸等の有機酸、ホウ酸等の無機酸およびそれらの塩類、塩化カリウム等の無機塩、マンニトール、ブドウ糖等の糖類の医薬として許容されるものをあげることができる。又顆粒内部に特に低pH環境が必要とされない場合には塩化ナトリウム、塩化カリウム等の少量で高い浸

透圧を有する無機塩類が利用できる。

本発明顆粒剤の腸溶性被覆剤としては、Eudragit-Sおよび-L、HP-50、55および55S、CAPなどが使用でき、胃溶性被覆剤としては、Eudragit-E、TC-5などが使用でき、また不溶性物質としては、Eudragit-RSおよびRL、ニチルセルロースなどが使用できる。本顆粒の被膜には上記物質を単独で用いても混合して用いてもよい。

本発明顆粒はほとんどの医薬品に利用することができるので、主薬となる医薬品について制限される事はなく、降圧剤、解熱鎮痛消炎剤、免疫調節剤、副腎ホルモン、糖尿病用剤、血管拡張剤、強心剤、不整脈用剤、動脈硬化用剤、解毒剤等様々な薬効分野の医薬品に利用できる。

本顆粒剤の特徴的な組成物は、まず浸透圧調節作用を有する物質を主体とする球型核（メツシュは顆粒の大きさにより任意に選べるが、20～40メツシュが好ましい。）を作り、これに主薬、賦形剤および必要に応じて添加される浸透圧調節剤を含有するコーティング剤をコーティングし得ら

れる素顆粒に皮膜剤で皮膜して得られるものである。

主薬と球型核形成成分又はコーティングする浸透圧調節物質間に相互作用があり、変色、吸湿等の理由で製剤的に通常配合不適と考えられる場合においても、本顆粒剤の場合は球型核に速溶性皮膜（例えばTC-5）を数パーセントコーティングするか、あるいは相互作用のない膜形成剤を球型核又は浸透圧調節物質に数パーセントコーティングする事により、配合可能となる。本顆粒の製造において、医薬品と賦形剤の粉末をコーティングする際の結合剤としては、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース等の低級アルコール溶液など公知の結合剤を使用できる。

本顆粒剤の徐放効果の例として、降圧剤である(2R,4R)-2-(2-ヒドロキシフェニル)-3-(3-メルカプトプロピオニル)-4-チアゾリジンカルボン酸を主薬とする顆粒剤の効果を第1図および第2図に示した。両図は実施例1で製造したものをいい、対照製剤として同一薬物

を主薬とする素錠を用いた。素錠の処方下記に示す。

(2R, 4R)-2-(2-ヒドロキシフェニル)-3-(3-メルカプトプロピオニル)-4-チアゾリジンカルボン酸

	10 mg
ダイラクトース	63 mg
アビセル 301	15 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
計	90 mg

上記処方ものを混合し、直接打錠法により素錠とした。

尚、試験においては、本顆粒剤中の主薬の量と対照の素錠中の主薬の量が同一となる様にして行つた。

第1図は日本薬局法第10改正(以下第10局と略す)の溶出試験器を用い第10局の溶出試験法第1法の回転バスケット(100 rpm)法により、溶出試験を行い、縦軸を溶出率(%)、横軸を時間とし溶出曲線を示した。溶出液は最初の2時間まで

は第10局の第1液(pH 1.2)を用い、2時間以後は第10局の第2液(pH 6.8)を用いた。定量は高速液体クロマトグラフ法(検出波長286 nm)で行つた。(1)は本発明顆粒剤、(2)は対照素錠である。第1図より明らかな如く本発明顆粒剤は対照素錠よりけるかに徐々に主薬が溶出している。

第2図は本発明顆粒剤及び対照素錠を健康人に軽食後投与(主薬として50 mg/人)し、血中濃度の経時的推移を示した。縦軸は血中濃度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )、横軸は時間である。定量はペンタフルオロベンジルプロマイドでSH基を保護し、シアゾメタンでエステル化した後ガスクロマトグラフ法で行つた。(1)は本発明顆粒剤、(2)は対照素錠である。第2図より明らかな如く本発明顆粒剤は対照素錠よりけるかに長時間主薬の血中濃度が維持されている。

以下に実施例を示すが、本発明は実施例に限定されるものではない。

実施例1.

(2R, 4R)-2-(2-ヒドロキシフェニル)-3-(3-メルカプトプロピオニル)-4-チアゾリジンカルボン酸(以下化合物Aと略す)を主薬とする顆粒剤Aの製造

#### ・核物質の製造工程

遠心流動層装置を用いて、d-酒石酸の結晶(核成分1\*) 500 gに7% (W/V, 以下同じ) ヒドロキシプロピルセルロース-エタノール溶液(結合剤1)を噴霧しながら、d-酒石酸の粉末(核成分2\*) 900 gと粉末乳糖(賦形剤) 300 gの混合粉砕品を徐々に散布しコーティングする。乾燥後、篩過により24~32メッシュの球型酒石酸核を得る。

#### ・素顆粒の製造工程

上記球型酒石酸核 500 gに7% ヒドロキシプロピルセルロース-エタノール溶液(結合剤2) 400 mlを噴霧しながら、d-酒石酸(浸透圧調節剤) 300 gおよび粉末乳糖(賦形剤) 500 gの混合粉砕品に化合物A(主薬) 30 gを配合した微粉末をコーティングする。乾燥後篩過によ

り16~28メッシュの素顆粒を得る。

#### ・皮膜剤のコーティング工程

上記素顆粒 500 gにトリアセチン(可塑剤) 4 g, Eudragit S(皮膜剤1) 50 gおよびHP-55(皮膜剤2) 50 gのアセトン-イソプロピルアルコール(皮膜液) 1:1混合液1000 mlの溶液を、遠心流動層装置内でコーティングする。乾燥後篩過により20~28メッシュの顆粒415 gを得る。

※核成分1および2は浸透圧調節作用を有する(以下の実施例についても同じ)。

実施例2.

#### 化合物Aを主薬とする顆粒剤Bの製造

下記処方を用い、実施例1と同様の操作で20~28メッシュの標記顆粒 550 gを得る。

#### ・核物質製造工程

核成分1	d-酒石酸結晶	500 g
核成分2	d-酒石酸粉末	900 g
賦形剤	乳糖	300 g
結合剤1	7%ヒドロキシプロピルセルロース-エタノール	

	ル溶液	600 ml
・素顆粒製造工程		
核物質	d-酒石酸核	500 g
主薬	化合物 A	30 g
浸透圧調節剤	d-酒石酸粉末	300 g
結合剤 2	7%ヒドロキシプロピルセルロース- エタノール溶液	400 ml
賦形剤	乳糖	500 g
・皮膜剤コーティング工程		
素顆粒		700 g
皮膜剤 1	Eudragit S	35 g
皮膜剤 2	HP-55	35 g
皮膜液	アセトン-イソプロピルアルコール (1:1)	800 ml
可塑剤	トリアセチン	4 g

## 実施例3.

化合物Aを主薬とする顆粒剤Cの製造

下記処方を用い、実施例1と同様の操作にて、  
20～28メッシュの標記顆粒580gを得る。

## ・核物質製造工程

下記処方を用い、実施例1と同様の操作にて、  
20～28メッシュの標記顆粒380gを得る。

## ・核物質製造工程

核成分1	コハク酸結晶	500 g
核成分2	コハク酸粉末	900 g
賦形剤	乳糖	300 g
結合剤1	5%ポリビニルピロリドン-エタノ- ール溶液	450 ml

## ・素顆粒製造工程

核物質	コハク酸核	500 g
主薬	化合物A	30 g
浸透圧調節剤	コハク酸粉末	300 g
結合剤2	7%ポリビニルピロリドン-エタノ- ール溶液	400 ml
賦形剤	乳糖	500 g

## ・皮膜剤コーティング工程

素顆粒		500 g
皮膜剤1	Eudragit S	50 g
皮膜剤2	HP-55	50 g
皮膜液	アセトン-イソプロピルアルコール	

核成分1	塩化カリウム結晶	500 g
核成分2	塩化カリウム粉末	900 g
賦形剤	乳糖	300 g
結合剤1	7%ポリビニルピロリドン-エタノ- ール溶液	500 ml

## ・素顆粒製造工程

核物質	塩化カリウム核	500 g
主薬	化合物A	30 g
浸透圧調節剤	塩化カリウム	300 g
結合剤2	7%ヒドロキシプロピルセルロース- エタノール溶液	400 ml
賦形剤	d-マンニトール	500 g

## ・皮膜剤コーティング工程

素顆粒		730 g
皮膜剤	Eudragit L	136 g
皮膜液	アセトン-イソプロピルアルコール (3:1)	1400 ml
可塑剤	トリアセチン	10 g

## 実施例4.

化合物Aを主薬とする顆粒剤Dの製造

	( 1 : 1 )	1 0 0 0 ml
可塑剤	トリアセチン	4 g

## 実施例5.

化合物Aを主薬とする顆粒剤Eの製造

下記処方を用い、実施例1と同様の操作にて、  
20～28メッシュの標記顆粒1100gを得る。

## ・核物質製造工程

核成分1	クエン酸結晶	500 g
核成分2	クエン酸粉末	900 g
賦形剤	乳糖	300 g
結合剤1	7%ヒドロキシプロピルセルロース- エタノール溶液	420 ml

## ・素顆粒製造工程

核物質	クエン酸核	500 g
主薬	化合物A	30 g
浸透圧調節剤	クエン酸粉末	300 g
結合剤2	7%ヒドロキシプロピルセルロース- エタノール溶液	400 ml
賦形剤	乳糖	500 g

## ・皮膜剤コーティング工程

素顆粒		1300g
皮膜剤1	Eudragit S	130g
皮膜剤2	HP-55	130g
皮膜液	アセトン-イソプロピルアルコール (1:1)	2100ml
可塑剤	トリアセチン	11g

## 実施例6.

(2S)-3-(3-メルカプト-2-メチルプロパノイル)-4-チアゾリジンカルボン酸(以下化合物Bと略す)を主薬とする顆粒剤の製造

下記処方を用い、実施例1と同様の操作にて20~28メッシュの標記顆粒410gを得る。

## ・核物質製造工程

核成分1	塩化カリウム結晶	500g
核成分2	塩化カリウム粉末	900g
賦形剤	乳糖	300g
結合剤1	7%ポリビニルピロリドン-エタノール溶液	550ml

## ・素顆粒製造工程

核物質	塩化カリウム核	500g
-----	---------	------

エタノール溶液 400ml

## ・素顆粒製造工程

核物質	塩化ナトリウム核	500g
主薬	アセチルサリチル酸	500g
浸透圧調節剤	塩化ナトリウム	500g
結合剤2	7%ヒドロキシプロピルセルロース-エタノール溶液	320ml
賦形剤	乳糖	200g

## ・皮膜剤コーティング工程

素顆粒		500g
皮膜剤1	エチルセルロース	40g
皮膜剤2	HP-55S	60g
皮膜液	塩化メチレン-メタノール (1:1)	1100ml

## 実施例8.

N-(2-メルカプト-2-メチルプロパノイル)-L-システイン(以下化合物Cと略す)を主薬とする顆粒剤の製造

下記処方を用い、実施例1と同様の操作にて20~28メッシュの標記顆粒400gを得る。

主薬	化合物B	50g
浸透圧調節剤	塩化カリウム粉末	500g
結合剤2	7%ポリビニルピロリドン-エタノール溶液	440ml
賦形剤	粉末乳糖	300g

## ・皮膜剤コーティング工程

素顆粒		500g
皮膜剤1	エチルセルロース	40g
皮膜剤2	CAP	60g
皮膜液	塩化メチレン-メタノール (1:1)	1200ml

## 実施例7.

アセチルサリチル酸を主薬とする顆粒剤の製造

下記処方を用い、実施例1と同様の操作にて20~28メッシュの標記顆粒390gを得る。

## ・核物質製造工程

核成分1	塩化ナトリウム結晶	500g
核成分2	塩化ナトリウム粉末	500g
賦形剤	乳糖	500g
結合剤1	7%ヒドロキシプロピルセルロース-エタノール溶液	600ml

## ・核物質製造工程

核成分1	クエン酸結晶	500g
核成分2	クエン酸粉末	1000g
賦形剤	粉末乳糖	300g
結合剤1	7%ヒドロキシプロピルセルロース-エタノール溶液	600ml

## ・素顆粒製造工程

核物質	クエン酸核	500g
主薬	化合物C	200g
浸透圧調節剤	クエン酸粉末	500g
結合剤2	7%ヒドロキシプロピルセルロース-エタノール溶液	500ml
賦形剤	粉末乳糖	300g

## ・皮膜剤コーティング工程

素顆粒		500g
皮膜剤	Eudragit RI	100g
皮膜液	アセトン-イソプロピルアルコール (2:1)	1200ml
可塑剤	トリアセチン	5g

## 実施例9.

化合物 A を主薬とする顆粒剤 F の製造

核物質製造工程

遠心流動層装置を用いて、クエン酸結晶（核成分 1）500 g に 7% ヒドロキシプロピルセルロース—エタノール溶液（結合剤）600 ml を噴霧しながらクエン酸粉末（核成分 2）1200 g を徐々に散布しコーティングする。乾燥後篩過により 24~32 メッシュの球型クエン酸核を得る。次いで、この核 500 g に TL-5（速溶性皮膜）の 5% (W/V) 塩化メチレン—メタノール（1：1）溶液 500 ml を遠心流動装置内で噴霧しコーティングした後、乾燥する。篩過により 20~28 メッシュの球型核を得る。

以下、下記の処方を用い、実施例 1 と同様の操作にて、20~28 メッシュの標記顆粒 410 g を得る。

・素顆粒製造工程

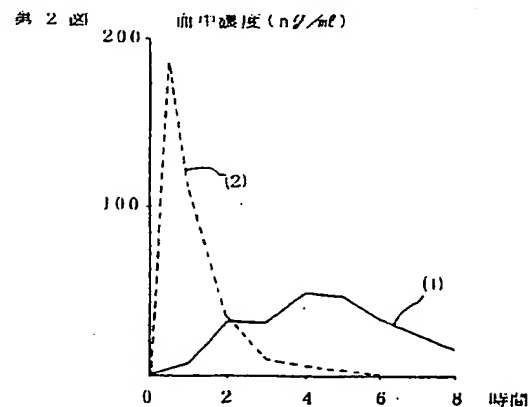
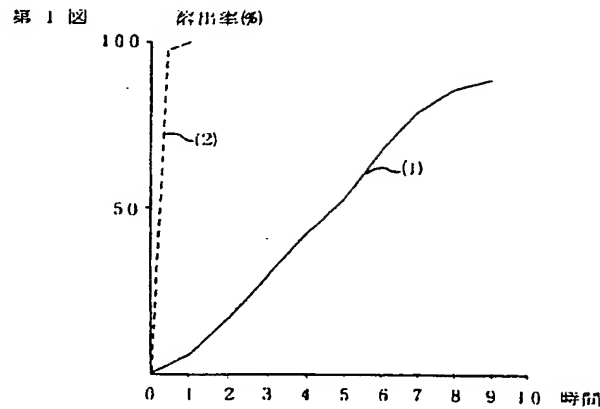
核物質	球型核	700 g
主薬	化合物 A	25 g
結合剤 2	7% ヒドロキシプロピルセルロース—	

賦形剤	エタノール溶液	250 ml
賦形剤	粉末乳糖	400 g
皮膜剤コーティング工程		
素顆粒		500 g
皮膜剤	Endragit L	100 g
皮膜液	アセトン—イソプロピルアルコール (3：1)	1600 ml

4. 図面の簡単な説明

第 1 図および第 2 図は夫々本発明顆粒剤および対照素錠の主薬溶出試験結果および経口投与後の主薬血中濃度測定結果を示すグラフである。図において(1)は本発明顆粒剤、(2)は対照素錠である。

出願人 参天製薬株式会社  
代理人 荒川 敏 雄



手 続 補 正 書 (自 発)

昭和57年12月7日

特許庁長官 若 杉 和 夫 殿

1. 事件の表示

昭和57年特許願第156073号

2. 発明の名称

徐放性顆粒およびその製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

サンデンセイテツ

参天製薬株式会社

代表者 ミ 田 彰 久

4. 代 理 人

〒560 大阪府豊中市刀根山6丁目3の12

TEL. 06-855-0604

弁理士(7230) 滝 川 敏 雄

5. 補正の対象

願書、前記以外の発明者の欄および明細書、

発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

(1) 願書7.前記以外の発明者のうち「根村 政」  
のフリガナ「ウエムラ マセル」を「ウエム  
ラ オサム」と訂正する。

(2) 明細書7頁下第5行「日本薬局法」を「  
日本薬局方」と訂正する。

(3) 同書第15頁第7行～第16頁第11行「  
実施例6. . . . . 1200ml」を削除する。

(4) 同書第19頁第9行「TL-5」を「TC-  
5」と訂正する。

7. 添付書類の目録

訂正願書

1 冊

以上